

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-34734

(43)公開日 平成8年(1996)2月6日

(51)Int.Cl.⁶ 譲別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
A 61 K 31/50 ADS
ABN
ABX
C 07 D 237/34
405/04 2 3 7

審査請求 未請求 請求項の数11 OL (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平7-118404

(71)出願人 000005968

(22)出願日 平成7年(1995)5月17日

三菱化学株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(31)優先権主張番号 特願平6-105367

(72)発明者 山田 久美

(32)優先日 平6(1994)5月19日

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(72)発明者 玉尾 嘉邦

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72)発明者 大島 正裕

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(74)代理人 弁理士 長谷川 曜司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤

(57)【要約】

窄、経皮的動脈拡張術 (PTA) 後の再狭窄の予防もしくは治療に有用である。

【構成】 下記一般式 (I)

【化1】



R¹ : フェニル基、チエニル基、フリル基等

R² : -CHR³ R⁴ 等 (R³ : アルキル基等、R⁴ : シクロヘキシル基等)

環A : ベンゼン環、チオフェン環等

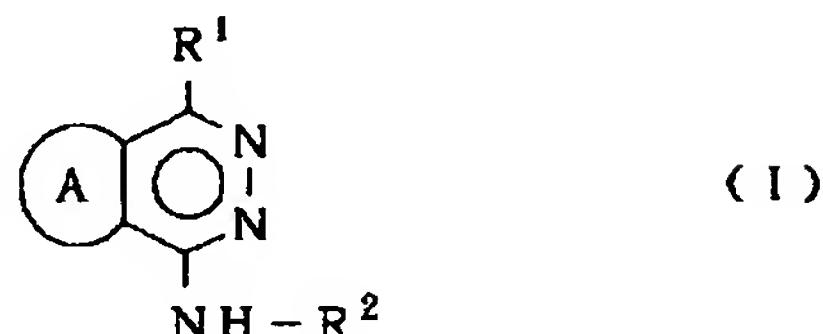
で表されるアミノピリダジノン誘導体またはその塩を有効成分とする平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【効果】 アミノピリダジン誘導体は、平滑筋細胞の遊走、増殖を抑制するので、平滑筋細胞増殖に起因する疾患、例えば経皮的冠動脈拡張術 (PTCA) 後の再狭

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)

【化1】



(上記式中で、R¹ はシクロヘキシル基；C₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフェニル基；C₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいチエニル基；またはC₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフリル基を表し、R² は-CH₂R³ R⁴ (R³ は水素原子またはC₁ ~ C₄ のアルキル基を表し、R⁴ はC₁ ~ C₄ のアルキル基；シクロヘキシル基；チエニル基；またはC₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) またはC₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびC₁ ~ C₆ のアルキレン基から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基を表し、環Aはベンゼン環、チオフェン環またはフラン環を表す。) で表されるアミノピリダジン誘導体またはその塩を有効成分とする平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【請求項2】 R² が-CH₂R³ ' R⁴ ' (R³ ' はC₁ ~ C₄ のアルキル基を表し、R⁴ ' はシクロヘキシル基を表す。) を表すことを特徴とする請求項1記載の平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【請求項3】 R¹ がフェニル基、2-チエニル基または2-フリル基を表すことを特徴とする請求項1または2に記載の平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【請求項4】 R¹ がフェニル基を表すことを特徴とする請求項1または2に記載の平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【請求項5】 環Aがベンゼン環またはチオフェン環を表すことを特徴とする請求項1~4のいずれかに記載の平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【請求項6】 環Aがベンゼン環を表すことを特徴とする請求項1~4のいずれかに記載の平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【請求項7】 R¹ がフェニル基を表し、R² が

【化2】

を表し、環Aがベンゼン環を表すことを特徴とする請求項1記載の平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【請求項8】 (R)-1-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)-4-フェニルフタラジンまたは薬学的に許容されるその塩を有効成分とする平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤。

【請求項9】 平滑筋細胞増殖に起因する疾患が、経皮的冠動脈拡張術後の再狭窄である請求項1~8のいずれかに記載の治療・予防剤。

【請求項10】 平滑筋細胞増殖に起因する疾患が、臓器移植後の血管狭窄である請求項1~8のいずれかに記載の治療・予防剤。

【請求項11】 平滑筋細胞増殖に起因する疾患が、経皮的動脈拡張術後の再狭窄である請求項1~8のいずれかに記載の治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

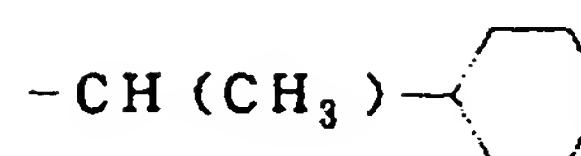
【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤に関し、詳細には特定のアミノピリダジン誘導体またはその塩を有効成分とする平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 近年、狭小化した血管を外科的に治療する方法として、経皮的冠動脈拡張術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: PTCA)、経皮的動脈拡張術 (Percutaneous Transluminal Angioplasty: PTA) が普及しつつある。これらは大腿動脈などからバルーンカテーテルを遠隔的に挿入してゆき、狭窄部でバルーンを膨らませ、物理的に血管を拡張させるものである。しかしこの治療法の場合、施行後3~6ヶ月で再び狭窄が起きることがある。この再狭窄では、コレステロールの沈着は観察されず、むしろそのほとんどを平滑筋細胞やこの細胞が産生する細胞間マトリックスによって構成された、いわゆる細胞線維性内膜肥厚である (Journal of American College of Cardiology vol. 23, (6), 1278-1288, 1994, May)。また、心臓、肝臓、腎臓、血管等の臓器移植後における血管狭窄も平滑筋細胞の増殖に起因している (FASEB Journal vol 7, 1055~1060, 1993, August)。

【0003】 そのため、PTCA術およびPTA術後の再狭窄ならびに臓器移植後の血管狭窄の治療・予防法と

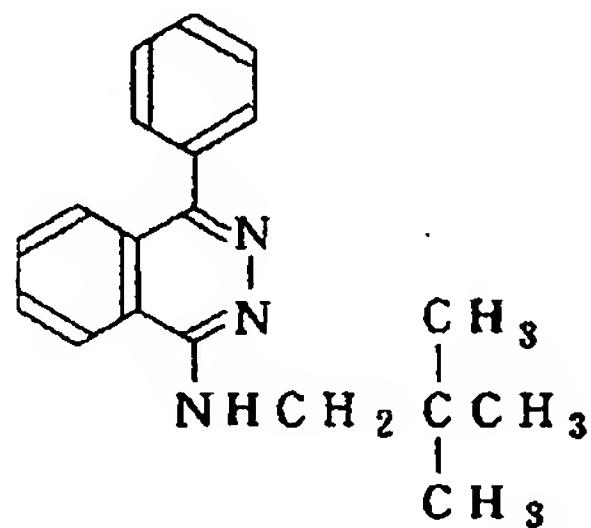


制することが有効であると考えられた。かかる課題を解決するべく、薬剤の探索が行われているが（特開昭57-38715号、特開平2-121922号、特開平3-83923号、特開平3-83957号、特開平3-118383号、特開平4-99775号、特開平4-154720号各公報等）、未だ開発に至っていないのが現状である。

【0004】一方、各種のフタラジン誘導体については各種の薬理作用が報告されている。例えば特開昭56-53659号公報、特開昭56-53660号公報および特開昭57-48972号公報には1-アニリノ-4-フェニルフタラジン誘導体が、また特開昭60-218377号公報および特開昭60-243074号公報には下記の2化合物が *in vitro* で強力な血小板凝集抑制作用を有することが開示されている。

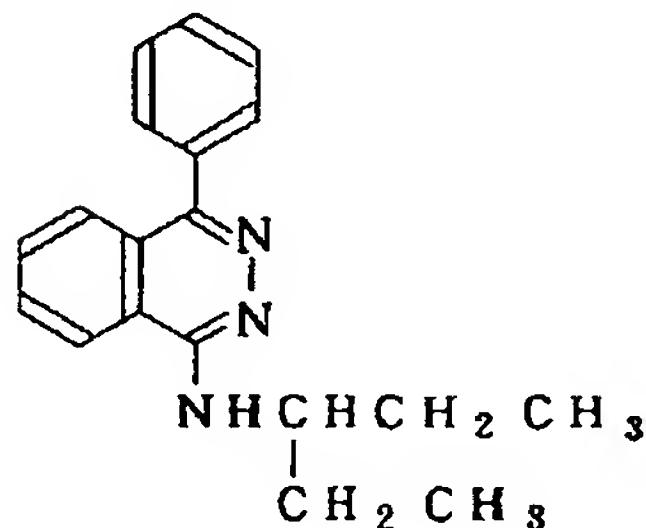
【0005】

【化3】



【0006】

【化4】



【0007】英國特許第1303016号、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、12, 555 (1969) 等に開示されている1-アミノ-4-フェニルフタラジン誘導体については、抗炎症作用や抗リチウム作用が記載されているのみである。

【0008】さらに、欧州公開特許公報第449203号（特開平4-211666号公報）には1- α -置換ベンジルアミノ-4-フェニルフタラジン誘導体が、欧州公開特許公報第534443号には3, 6-ジ置換ピリダジン誘導体が開示されている。両者はいずれも強力な血小板凝集抑制作用を有するものであり、同作用により、脳血栓、脳塞栓等の脳血管障害、心筋梗塞等の虚血性心疾患、末梢循環障害などの循環障害に対して効果が

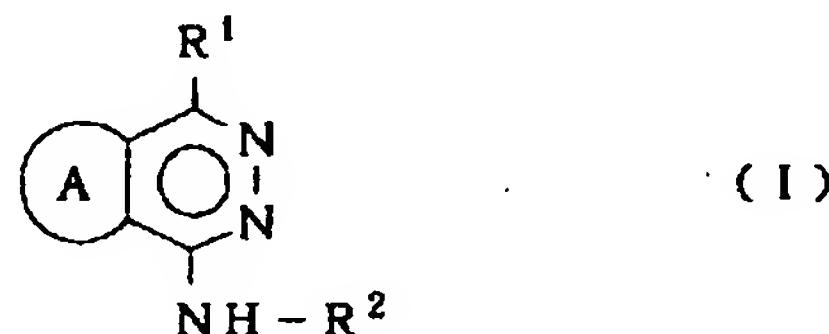
タラジン誘導体が平滑筋細胞増殖抑制作用を有することは知られていなかった。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決する目的で検討を重ねてきた結果、血小板凝集抑制作用を有することが知られていたアミノピリダジン誘導体に血管内腔で生じる平滑筋細胞の増殖を抑制する作用があることを初めて見出し、本発明を完成するに至った。即ち本発明の要旨は、下記一般式 (I)

【0010】

【化5】



【0011】（上記式中、R¹ はシクロヘキシル基；C₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフェニル基；C₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいチエニル基；またはC₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフリル基を表し、R² は-CH₂R³ (R³ は水素原子またはC₁ ~ C₄ のアルキル基を表し、R⁴ はC₁ ~ C₄ のアルキル基；シクロヘキシル基；チエニル基；またはC₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフェニル基を表す。）またはC₁ ~ C₄ のアルキル基、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基およびC₁ ~ C₆ のアルキレン基から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基を表し、環Aはベンゼン環、チオフェン環またはフラン環を表す。）で表されるアミノピリダジン誘導体またはその塩を有効成分とする平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤に存する。

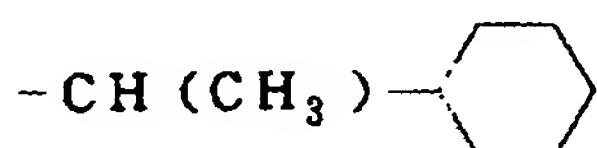
【0012】以下、本発明につき詳細に説明する。本発明の平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤は、上記一般式 (I) のアミノピリダジン誘導体またはその塩を有効成分とする。上記一般式中のC₁ ~ C₄ のアルキル基としてはメチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられ、C₁ ~ C₄ のアルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基等が挙げられ、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。C₁ ~ C₆ のアルキレン基としては、任意の2

チレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、ジメチルメチレン基等を表すもの等が挙げられる。

【0013】R¹としてはフェニル基、2-チエニル基または2-フリル基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。R²としては-CHR³、R⁴（R³はC₁～C₄のアルキル基を表し、R⁴はシクロヘキシル基を表す。）が好ましく、特に

【0014】

【化6】



【0015】が好ましい。環Aとしてはベンゼン環またはチオフェン環を表す化合物が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。

【0016】一般式（I）のアミノピリダジン誘導体が形成し得る塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、またはメタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、

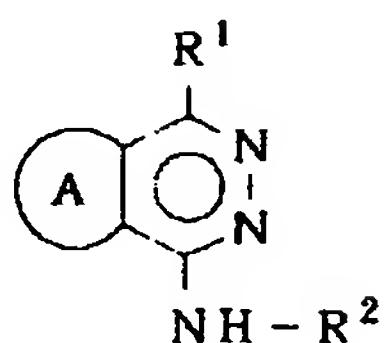
ベンゼンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、ニコチン酸塩、酒石酸塩等の有機酸の塩が挙げられる。一般式（I）の化合物およびその塩は水和物または溶媒和物の形で存在することもあるのでこれらの水和物、溶媒和物も本発明の化合物に含まれる。

【0017】さらに上記一般式（I）のアミノピリダジン誘導体に不斉炭素が存在する場合は、(R)体、(S)体、(RS)体のいずれをもととることができ、これらはすべて本発明の有効成分となる化合物に包含される。平滑筋細胞増殖に起因する疾患としては、具体的にはPTCA術後の再狭窄、心臓、肝臓、腎臓、血管等の臓器移植後の血管狭窄、PTA術後の再狭窄等が挙げられる。以下の表-1に本発明のアミノピリダジン誘導体の具体例を示す。

【0018】

【表1】

表-1

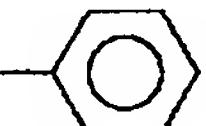
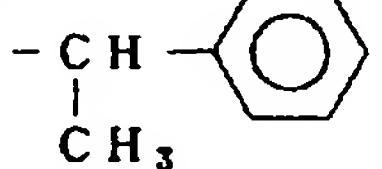
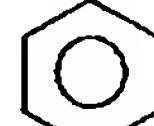
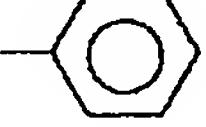
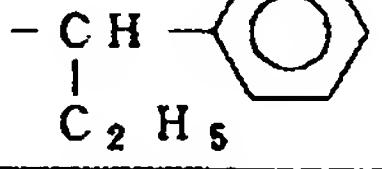
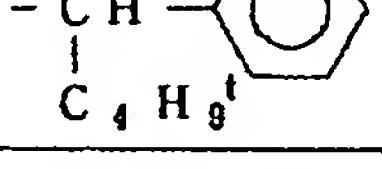
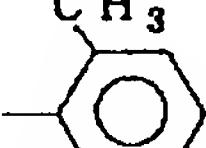
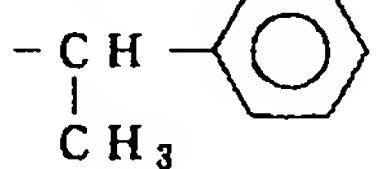
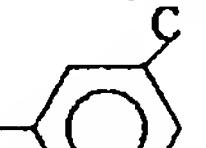
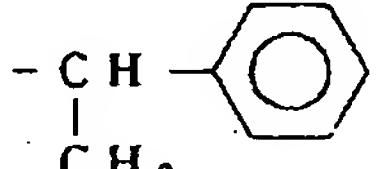
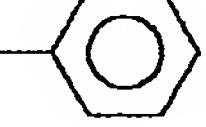
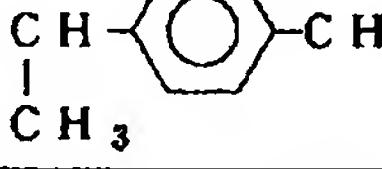
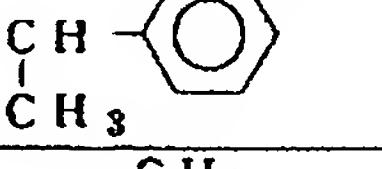
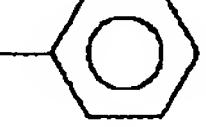
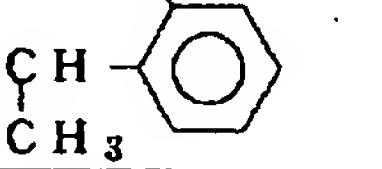
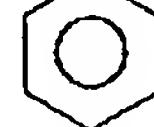


化合物No.	R ¹	R ²	A
1			
2			
3			
4			
5			
6			

【0019】

【表2】

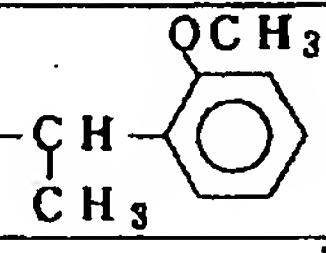
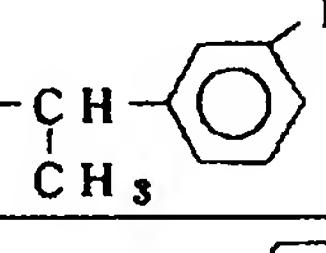
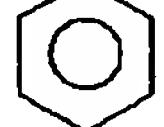
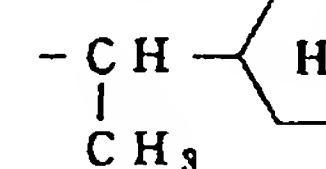
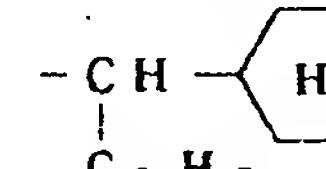
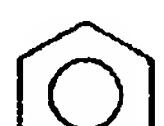
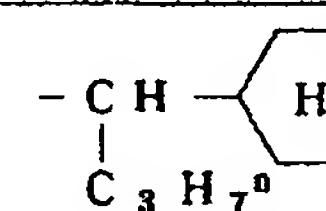
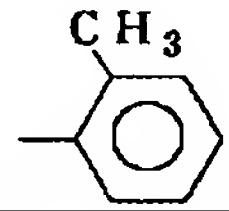
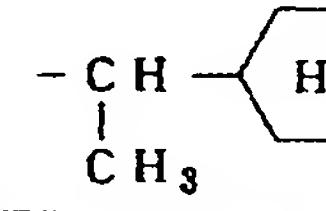
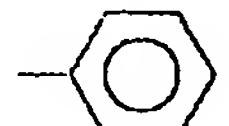
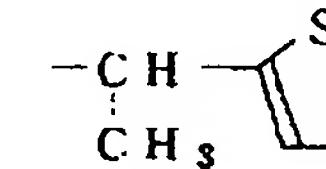
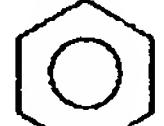
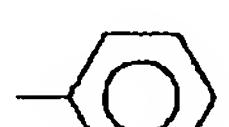
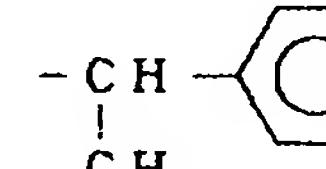
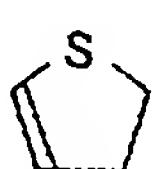
表-1 (つづき)

7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			

【0020】

【表3】

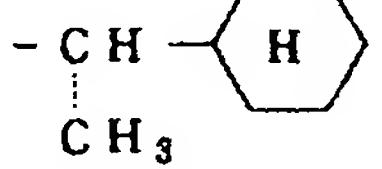
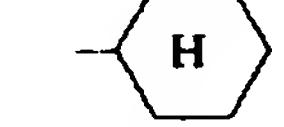
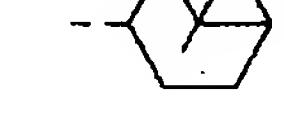
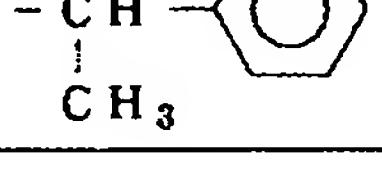
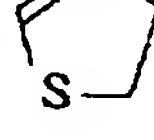
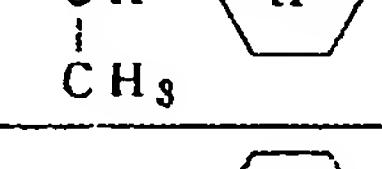
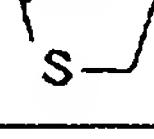
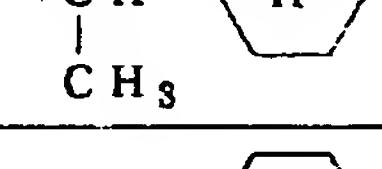
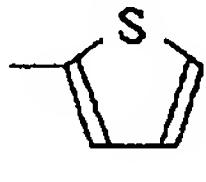
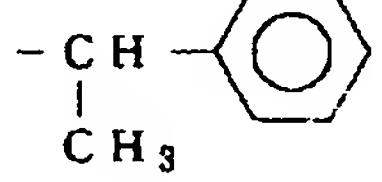
表-1 (つづき)

15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			

【0021】

【表4】

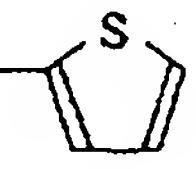
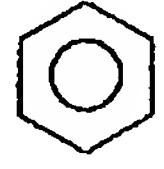
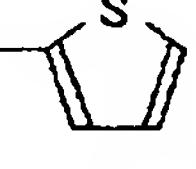
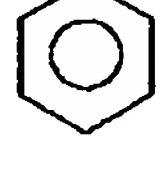
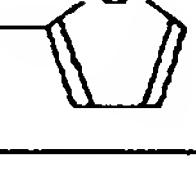
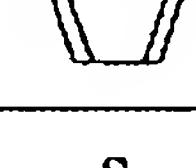
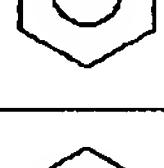
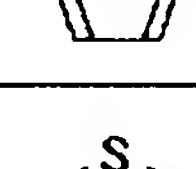
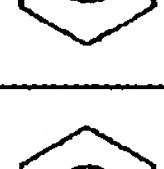
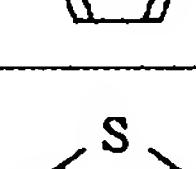
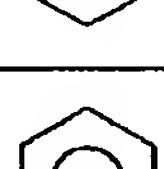
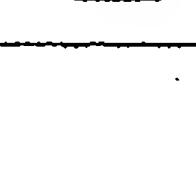
表-1 (つづき)

23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

【0022】

【表5】

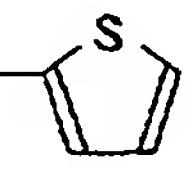
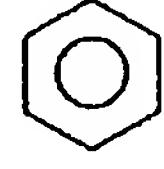
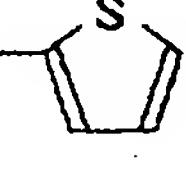
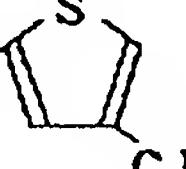
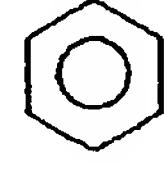
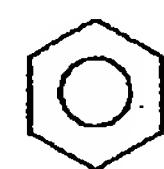
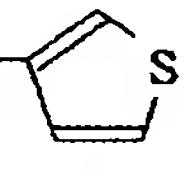
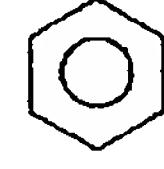
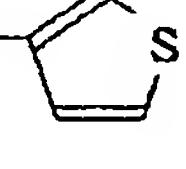
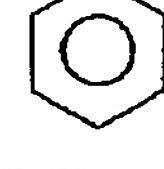
表-1 (つづき)

3 1		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$ C_2H_5	
3 2		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$ CH_3	
3 3		$-\text{CH}_2-$ C_6H_11	
3 4		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ CH_3	
3 5		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ CH_3	
3 6		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ CH_3	
3 7		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ CH_3	
3 8		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ CH_3	

【0023】

【表6】

表-1(つづき)

39		$-\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$ C_2H_5	
40		$-\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9^t$	
41		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ CH_3	
42		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ CH_3	
43		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ CH_3	
44		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ C_2H_5	
45		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ CH_3	
46		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ CH_3	
47		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ CH_3	

【0024】かかるアミノピリダジン誘導体は、欧州公開特許公報第449203号または同第534443号に記載の化合物であり、いずれの化合物も同公報に記載の方法に従って合成できる。本発明の平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤は、血管内腔で生じる平滑筋細胞の遊走、増殖に起因する各種疾患に対して効果を有する。具体的には、PTCA術後の再狭窄、経皮的動脈拡張術(PTA)後の再狭窄、心臓、肝臓、腎臓、血管等の臓器移植後等における血管狭窄の予防もしくは治療に使用される。

【0025】本発明のアミノピリダジン誘導体を平滑筋細胞増殖に起因する疾患の治療・予防剤として臨床に応用するに際し、経口的に用いる場合は、成人に対し1回1～200mgを1日1～3回投与するのが好ましく、静脈注射の場合は、成人に対し1回0.01～10mgを1日1～5回投与するか1日0.01～50mgを持続注入するのが好ましく、また、直腸内投与の場合は、1回1～100mgを1日1～3回投与するのが好ましい。また、以上の投与量は、年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。

30 体あるいはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上を、通常用いられる製薬用担体、賦形剤その他の添加物と混合する。担体は固体でも液体でもよく、固体担体の例としては乳糖、白陶土(カオリン)、ショ糖、結晶セルロース、コーンスター、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどが挙げられる。

40 【0027】液状の担体の例としては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などが挙げられる。医薬製剤は、種々の剤形をとることができ、固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤またはトローチ剤とすることができる。固体担体の量は広範に変えることができるが、好ましくは約1mg～約1gとする。液状の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にアンプル入りのような滅菌注射液または水性もしくは非水性の懸濁液とすることができます。

【0028】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に

施例により限定されるものではない。

【0029】合成例

(R) - 1 - (1-シクロヘキシルエチルアミノ) - 4 - フェニルフタラジン (前記表-1における化合物N o. 17の(R)体) のフマル酸塩 (以下、「化合物A」と略記する) の合成。

N-メチルピロリドン400m1に1-クロロ-4-フェニルフタラジン144.4g (0.6mol)、

(R) - (-) - 1-シクロヘキシルエチルアミン23.0g (1.8mol) を添加した後、混合物を120~130°Cにて6時間加熱攪拌した。反応終了後、冷却し、5%NaOH水溶液4.0lを添加し、クロロホルムにて抽出した。有機層をMgSO₄にて乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液、酢酸エチル:ヘキサン:クロロホルム=1:3:1) にて精製し、エーテル-クロロホルムより再結晶を行い、

(R) - 1 - (1-シクロヘキシルエチルアミノ) - 4 - フェニルフタラジン150.2gを合成した。融点164.0~167.0°C

【0030】こうして得られた (R) - 1 - (1-シクロヘキシルエチルアミノ) - 4 - フェニルフタラジン100.0g、フマル酸32.0gをメタノール1.0lに加え16時間還流下攪拌した。攪拌しながら20°Cまで自然に冷却させ、結晶をろ取り、メタノール200mlで洗浄し、約60°C1~2mmHgで乾燥し、フマル酸121.5gを得た。融点240~250°C (分解)

【0031】実施例1

ラット内膜肥厚モデルに対する作用

ペントバルビタール麻酔下SDラット (20週令) を背位固定し、左頸動脈を露出した。外頸動脈より、血栓除去用フォガティーカテーテル (2フレンチ) をバルーンを膨らませない状態で、大動脈分岐部まで挿入した (約5cm)。バルーンを膨らませ、回転させながら挿入部まで引いた。この操作を3回繰り返して、頸動脈の内皮細胞を剥離した。操作終了後、カテーテルを引き抜き、外頸動脈を結索し、医療用クリップで切開部を閉じ合わせた。化合物Aは、0.7%トラガント溶液に懸濁し、1mg/kg, 3mg/kgまたは10mg/kgの用量で1日1回、経口投与した。対照群には、0.7%トラガント溶液を同様に経口投与した。1日目の投与は、頸動脈内膜剥離直後に行なった。

【0032】内膜剥離から2週間後、ペントバルビタール麻酔下、3%エバンスブルーを大腿静脈より静脈内投与した。30分後開腹し、0.01Mリン酸緩衝液で大動脈より全身灌流した後、頸動脈を摘出した。摘出した頸動脈の内皮細胞剥離が確認された部分を、6~8個の長さ2mmの動脈片にしてホルマリン固定してから、パラフィン包埋した。各ブロックより横断面の組織切片を作製し、エラスチカ・ワンギーソン染色を行った。各切片の内膜・中膜の面積をデジタイザーで測定し、内膜肥厚度は内膜/中膜の面積比で表した。結果を表-2に示す。化合物Aは、内膜剥離によるラット頸動脈内膜肥厚を用量依存的に抑制した。

【0033】

【表7】

表-2

	用 量	例数	内膜/中膜の面積比±標準誤差
対 照		14	1.060±0.081
化合物A	1mg/kg	7	0.853±0.107
	3mg/kg	8	0.637±0.067*
	10mg/kg	9	0.462±0.094*

* ; p < 0.05 (検定法) 一元配置分散分析 Dunnett型

【0034】実施例2

ラット内膜肥厚モデルに対する作用

ペントバルビタール麻酔下SDラット (20週令) を背位固定し、左頸動脈を露出した。外頸動脈より、血栓除去用フォガティーカテーテル (2フレンチ) をバルーンを膨らませない状態で、大動脈分岐部まで挿入した (約5cm)。バルーンを膨らませ、回転させながら挿入部まで引いた。この操作を3回繰り返して、頸動脈の内皮

外頸動脈を結索し、医療用クリップで切開部を閉じ合わせた。化合物Aは、0.7%トラガント溶液に懸濁し、3mg/kgの用量で1日1回、経口投与し、対照群には0.7%トラガント溶液を同様に経口投与した。A群では1回目の投与は、頸動脈内膜剥離直後に行ない、B群では頸動脈内膜剥離4日後より開始した。内膜剥離から2週間後、ペントバルビタール麻酔下、3%エバンスブルーを大腿静脈より静脈内投与した。30分後開腹

後、頸動脈を摘出した。

【0035】摘出した頸動脈の内皮細胞剥離が確認された部分を、6~8個の長さ2mmの動脈片にして、ホルマリン固定してから、パラフィン包埋した。各ブロックより横断面の組織切片を作製し、エラスチカ・ワンギソン染色を行った。各切片の内膜・中膜の面積をデジタルイザで測定し、内膜肥厚度は内膜/中膜の面積比で表

した。その結果を表-3に示す。化合物Aは3mg/kgの経口投与で、内膜剥離によるラット頸動脈内膜肥厚を抑制し、頸動脈内膜剥離4日後からの投与でも有意であった。

【0036】

【表8】

表-3

	投与期間 (日)	例数	内膜/中膜の面積比±標準誤差
対 照		7	1.033±0.086
化合物A	A 0~14	6	0.568±0.037*
	B 4~14	6	0.594±0.044*

* ; p < 0.05 (検定法) 一元配置分散分析 Dunnett型

【0037】

【発明の効果】アミノピリダジン誘導体は、平滑筋細胞の遊走、増殖を抑制するので、平滑筋細胞増殖に起因する疾患、例えば経皮的冠動脈拡張術（PTCA）後の再

20 狹窄、心臓、肝臓、腎臓、血管等の臓器移植後の血管狭窄、経皮的動脈拡張術（PTA）後の再狭窄の予防もしくは治療に有用である。

フロントページの続き

(51) Int.C1. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 409/04	2 3 7			
495/04	1 0 5 Z			
// C 0 7 D 491/048		7019-4C		
(C 0 7 D 405/04				
237:34				
307:36)				
(C 0 7 D 409/04				
237:34				
333:10)				

(72)発明者 岩瀬 徳道

神奈川県横浜市青葉区鶴志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内